

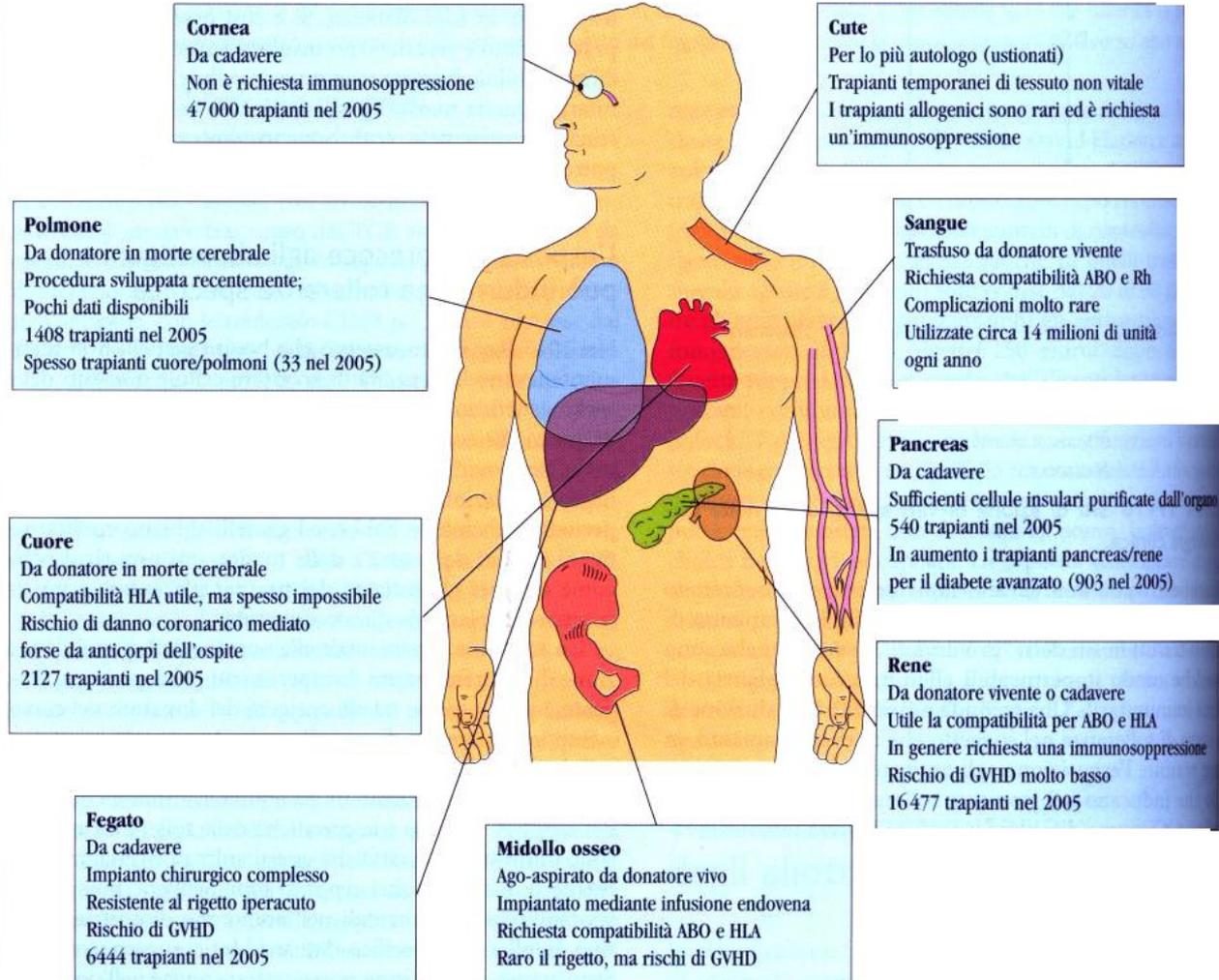
TRAPIANTO

trasferimento di cellule, tessuti o organi da una sede a un'altra

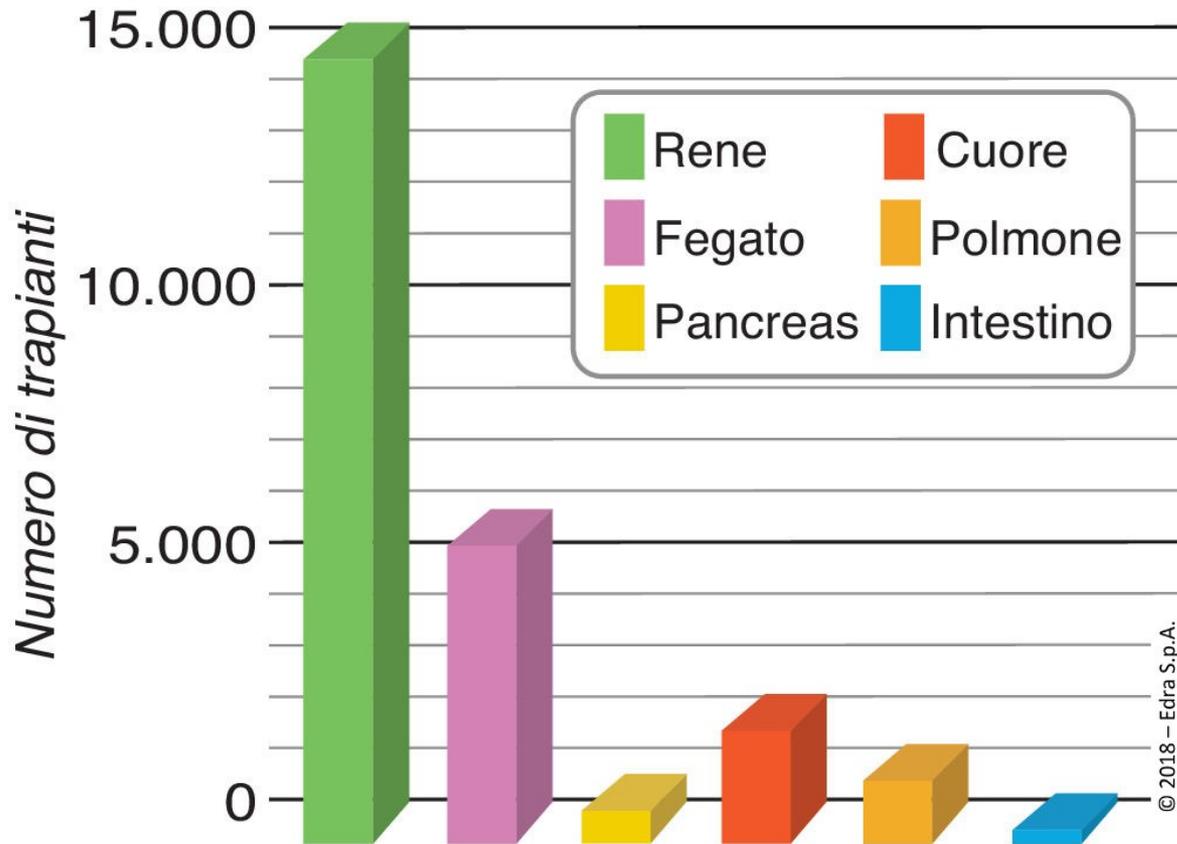


FIGURA RIASSUNTIVA 17-11: Trapianti eseguiti routinariamente nella pratica clinica

**Sito privilegiato
(assenza vasi linfatici)**



Trapianti di organi



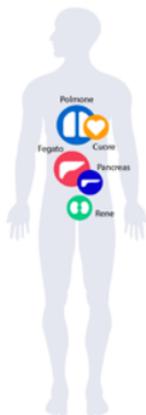
Vengono normalmente trapiantati i reni, il cuore, il fegato, i polmoni, il pancreas e l'intestino.

[Home](#) / Chi siamo - La rete in cifre

La rete in cifre

LE CIFRE DELL'ANNO 2019

Donazioni



 **1.743**
donatori di organi
(deceduti e viventi)

 **13.854**
donatori di tessuti

 **364**
donatori viventi

 **284**
donatori di cellule
staminali emopoiet
(iscritti al registro IBMDR -
Bone Marrow Donor Re

www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/

Trapianti



ORGANI

3.813
trapianti di organi
(donatori deceduti e viventi)

364
trapianti di organi da vivente



TESSUTI

17.801
trapianti di tessuti



138
trapianti pediatrici



CELLULE
STAMINALI
EMOPOIETICHE

859
trapianti di cellule
staminali emopoietiche
(da donatori non familiari)

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine - Friuli Venezia Giulia (Udine)

Organo: **Cuore**

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine - Friuli Venezia Giulia (Udine)

Organo: **Rene**

- Trapianto da vivente
-

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine - Friuli Venezia Giulia (Udine)

Organo: **Pancreas**

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine - Friuli Venezia Giulia (Udine)

Organo: **Fegato**

Trapianto di tessuti

Il **trapianto di tessuti** è preferibile a protesi biologiche o materiali artificiali.

I tessuti vengono prelevati da donatori viventi o deceduti in base al tipo di tessuto, e possono provenire da elementi ossei (es. testa di femore) o muscolo-scheletrici (cartilagini, tendini), tessuti cardiovascolari (arterie, vasi, valvole cardiache), tessuto oculare (cornea), dalla cute e recentemente anche dalla membrana amniotica.

TRAPIANTO

trasferimento di cellule, tessuti o organi da una sede a un'altra

- **AUTOTRAPIANTO**: trasferimento di tessuto self da una sede ad un'altra del corpo (ex cute soggetti ustionati)
- **ISOTRAPIANTO** fra individui geneticamente identici (gemelli omozigoti)
- **ALLOTRAPIANTO** individui geneticamente diversi
- (rene, pancreas, cuore, polmone, fegato, midollo osseo, cornea)
- **XENOTRAPIANTO** tra individui di specie diverse (ex trapianto di cuore da babuino in un uomo)

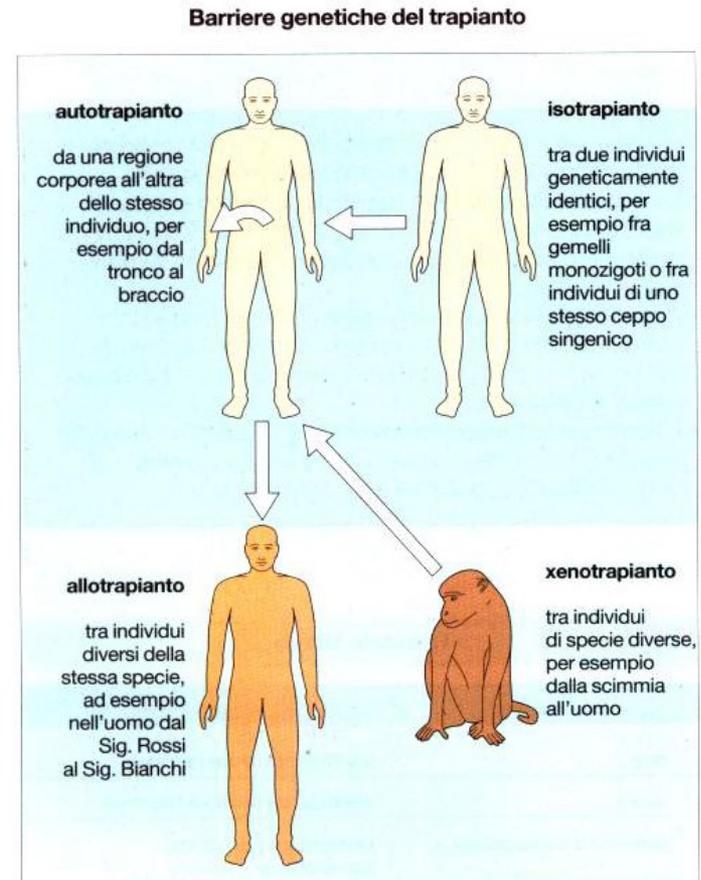


Fig. 25.2 La correlazione genetica tra il donatore e il ricevente determina la possibilità, o meno, del rigetto di un trapianto. Gli autotrapianti o gli isotrapianti di solito vengono accettati, al contrario degli allotrapianti e degli xenotrapianti.

Xenotrapianto

- 300.000 valvole cardiache di origine suina e le 400.000 di origine bovina già trapiantate in pazienti umani.

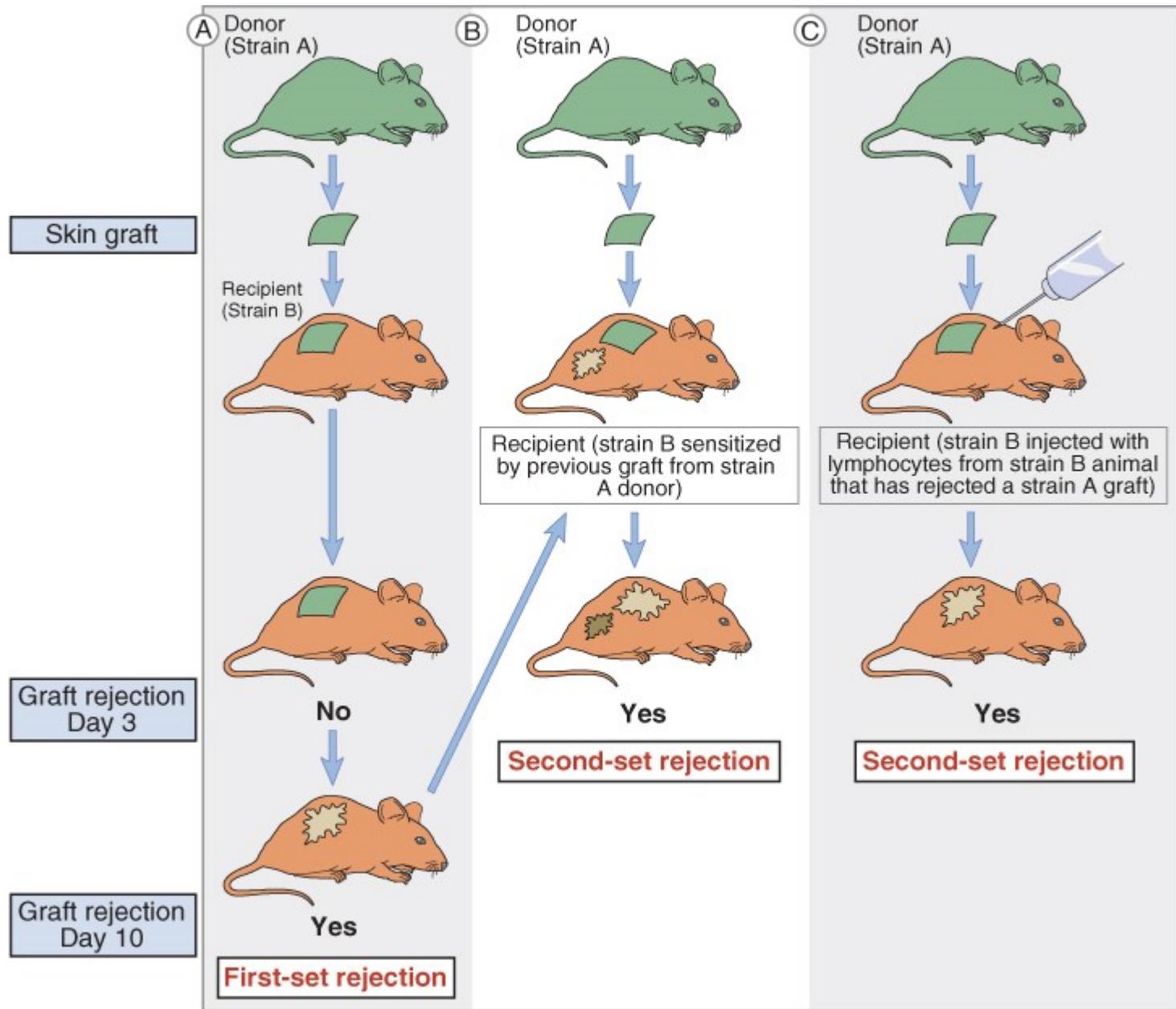
Xenotrapianto: anticorpi naturali

L'utilizzo di cellule, tessuti, organi del maiale è stato reso possibile grazie alla creazione di maiali “geneticamente ingegnerizzati”

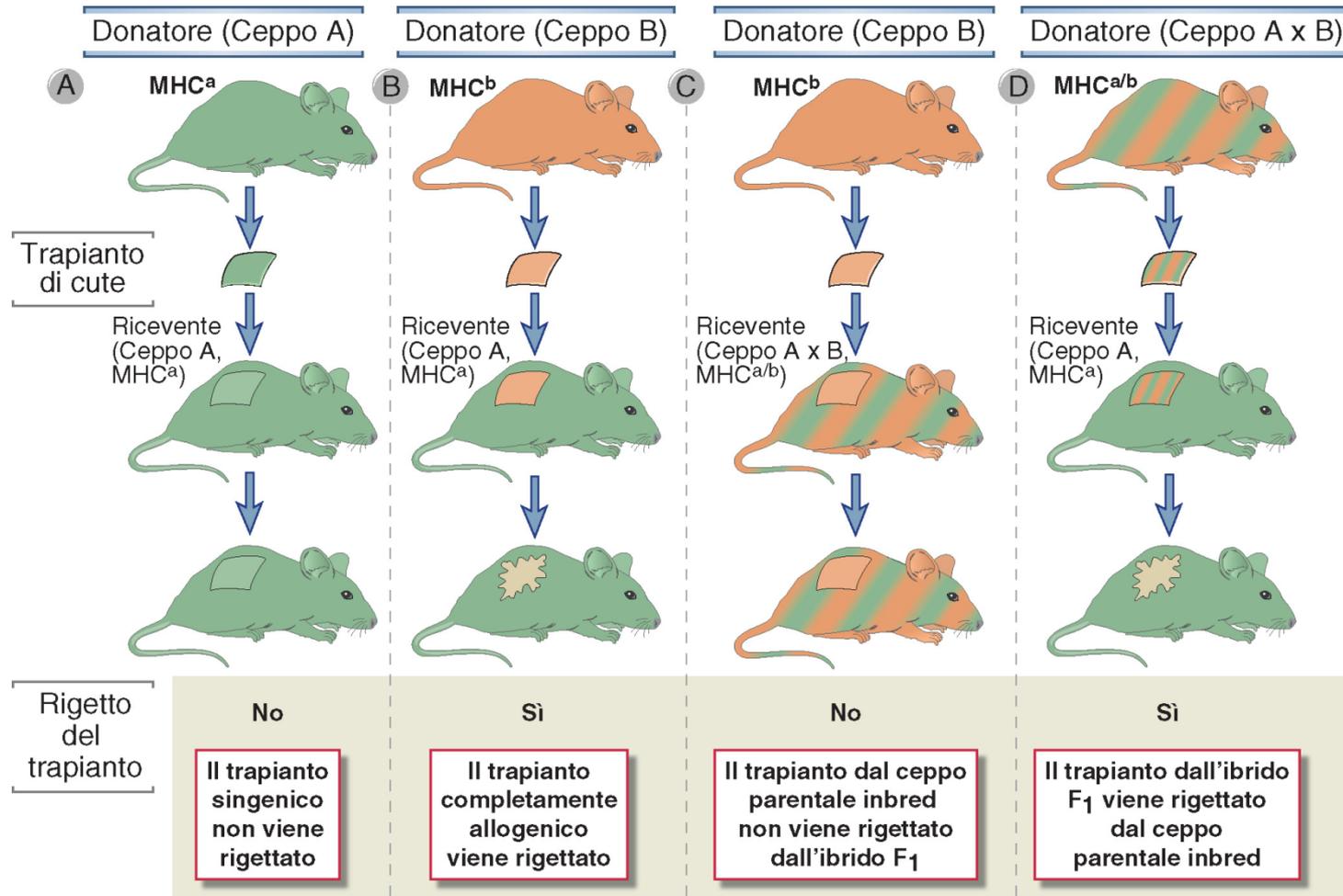
Xenotrapianto: infezioni

- Un possibile agente infettivo è il retrovirus porcino *Porcine Endogenous RetroViruses* o PERV, che dall'organo o tessuto trapiantato si trasmette al ricevente

Un importante fattore che limita il successo del trapianto è la risposta immunitaria del ricevente contro il tessuto del donatore



Le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità sono responsabili della maggior parte delle reazioni di rigetto



9799

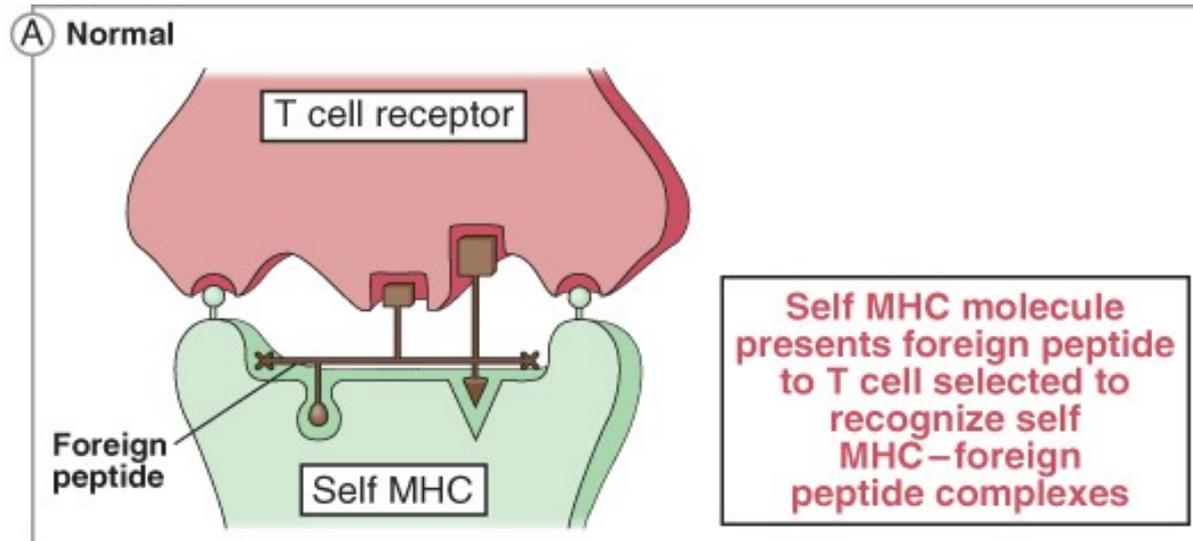
Immunologia cellulare e molecolare 7 ed

Genetica del rigetto del trapianto. Nella figura, i due tipi di diverso colore rappresentano differenti alleli MHC. Gli alleli MHC ereditati da entrambi i genitori sono espressi in modo codominante nella cute di un discendente A tilineo; B, pertanto, questi tipi sono rappresentati con i due colori. (b)A/(b)A. I trapianti singenici non vengono rigettati. (b)B/(b)B. Gli allotipi sono sempre rigettati. Il trapianto da un genitore di un accoppiamento A tilineo; B non sarà rigettato dalla prole (b)C/(b)C), ma un trapianto dalla prole viene rigettato da entrambi i genitori (b)D/(b)D). Questi fenomeni sono dovuti al fatto che i prodotti dei geni MHC sono responsabili del rigetto del trapianto. I trapianti sono rigettati solo se esprimono un tipo MHC (rappresentato da un colore) che non è espresso dal topo ricevente.

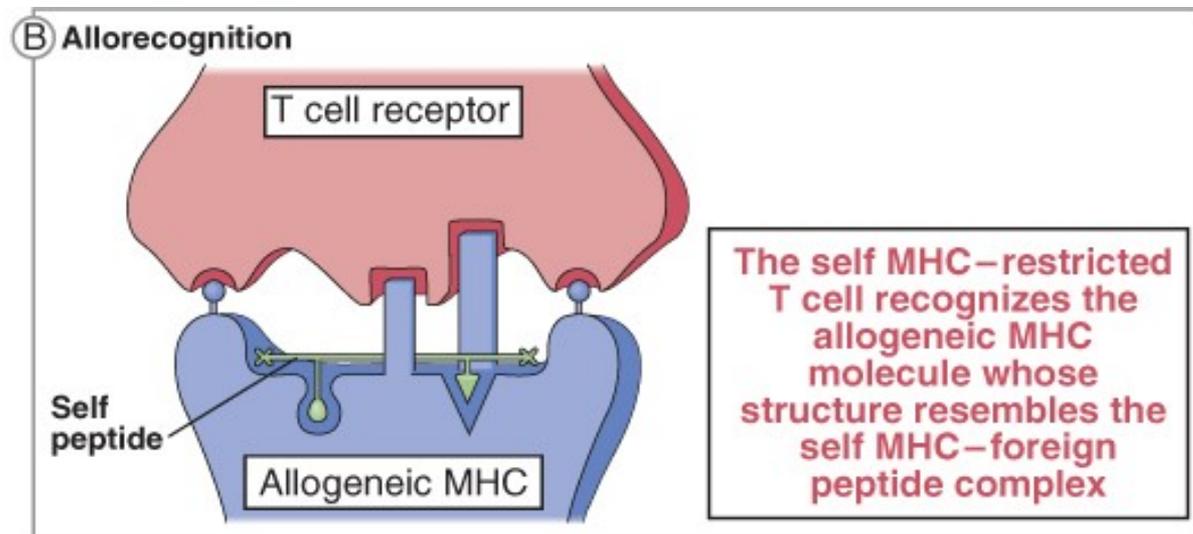
Frequenza del riconoscimento degli alloantigeni

1-10% dei linfociti è in grado di riconoscere direttamente e di rispondere alle molecole MHC allogeniche

Basi molecolari del riconoscimento diretto delle molecole MHC allogeneiche

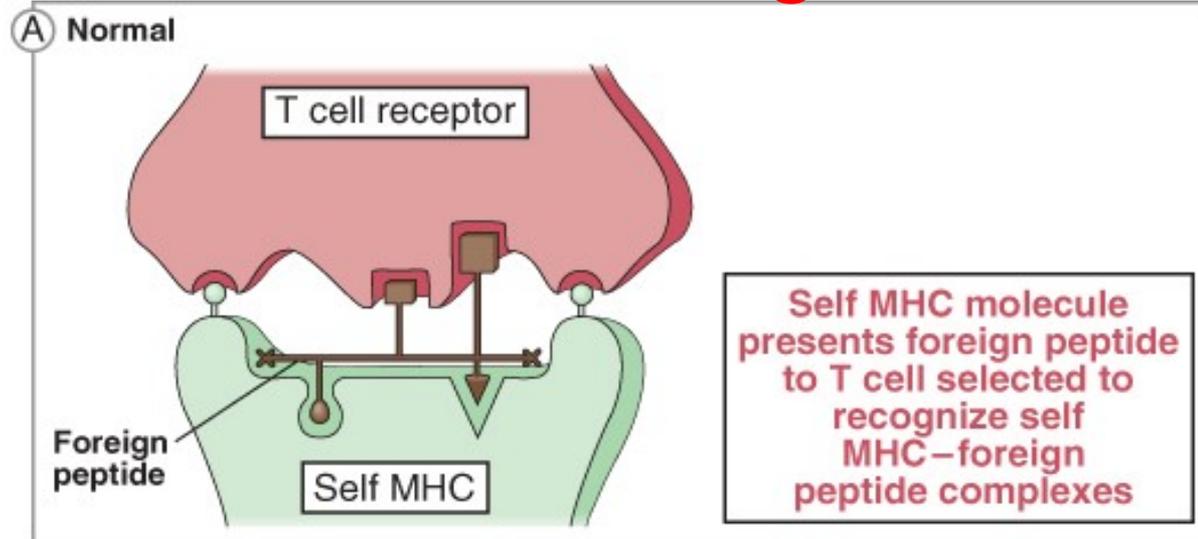


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

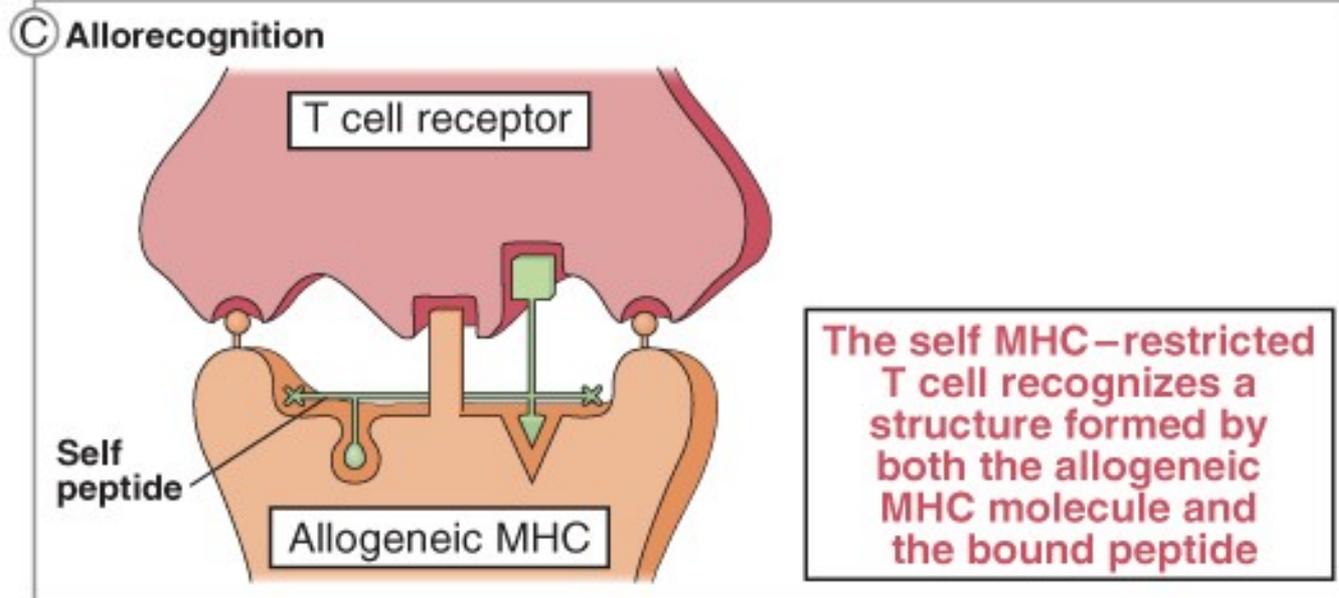


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Basi molecolari del riconoscimento diretto delle molecole MHC allogeniche



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

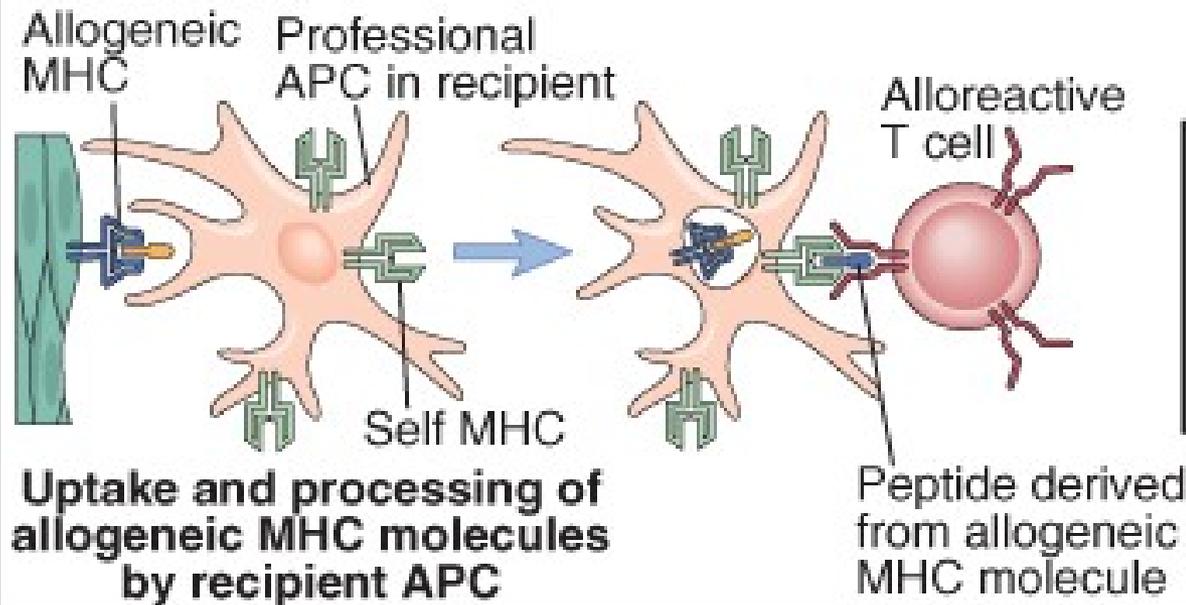
Antigeni dei trapianti

Complesso maggiore di istocompatibilità
(HLA-A, B, DR)

Antigeni ABO (GR, c epiteliali, c endoteliali)

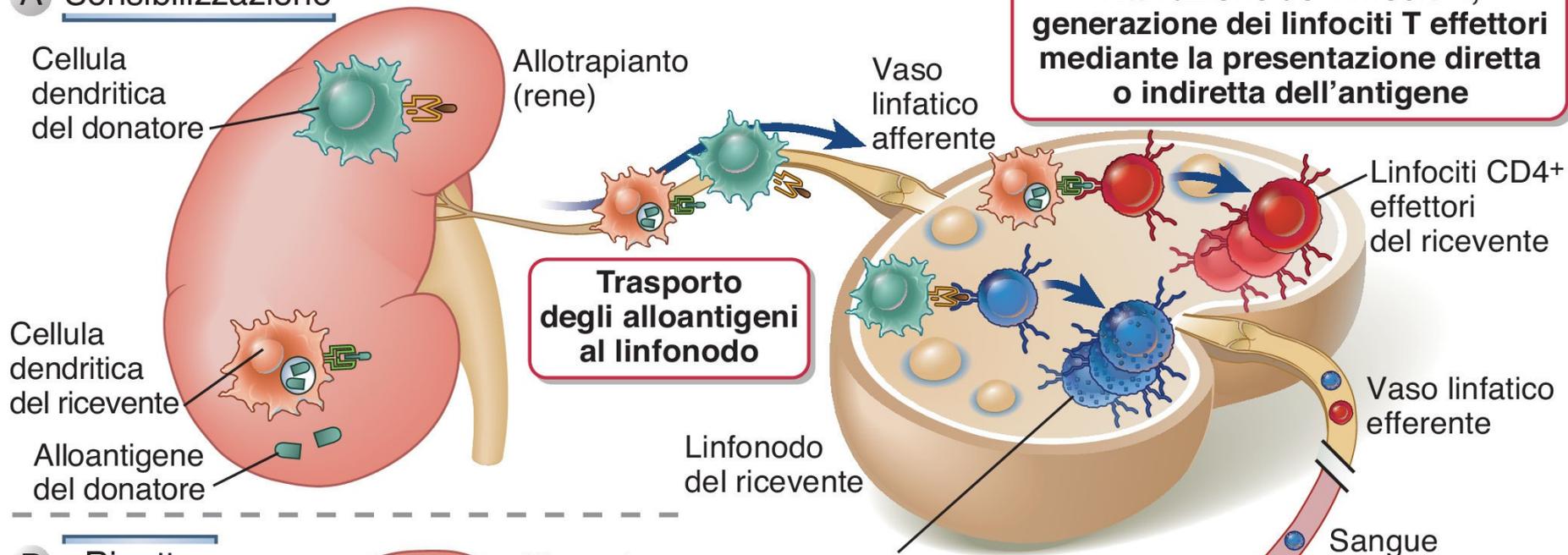
riconoscimento indiretto delle molecole MHC allogeniche

B Indirect alloantigen presentation

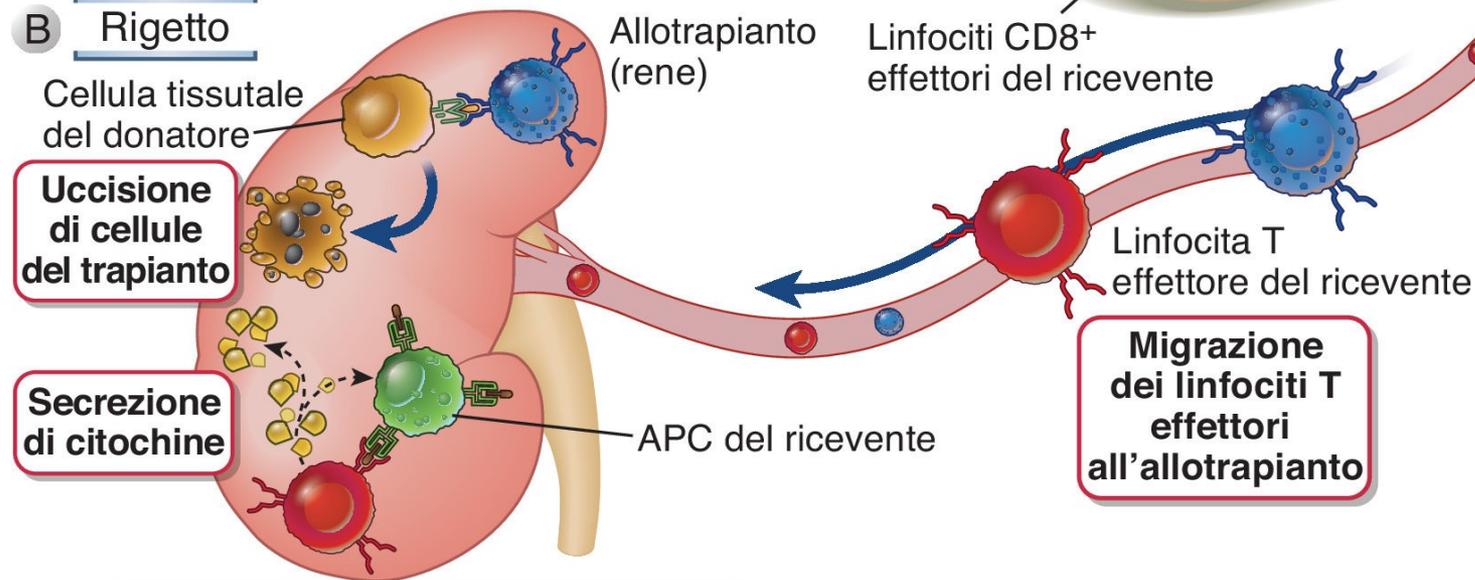


Presentation of processed peptide of allogeneic MHC molecule bound to self MHC molecule

A Sensibilizzazione

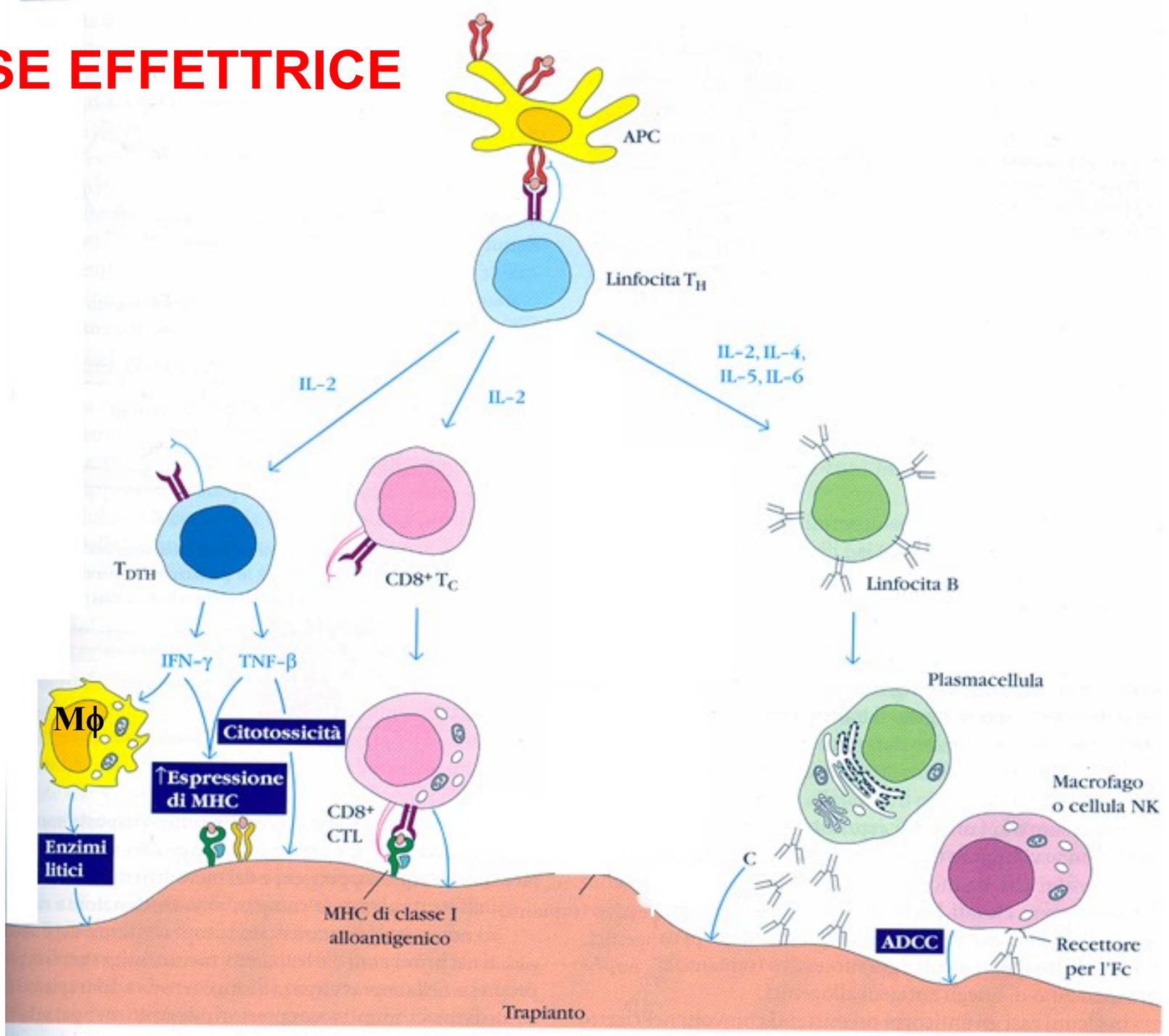


B Rigetto



Attivazione dei linfociti T effettori da parte dell'alloantigene; rigetto del trapianto

FASE EFFETTRICE



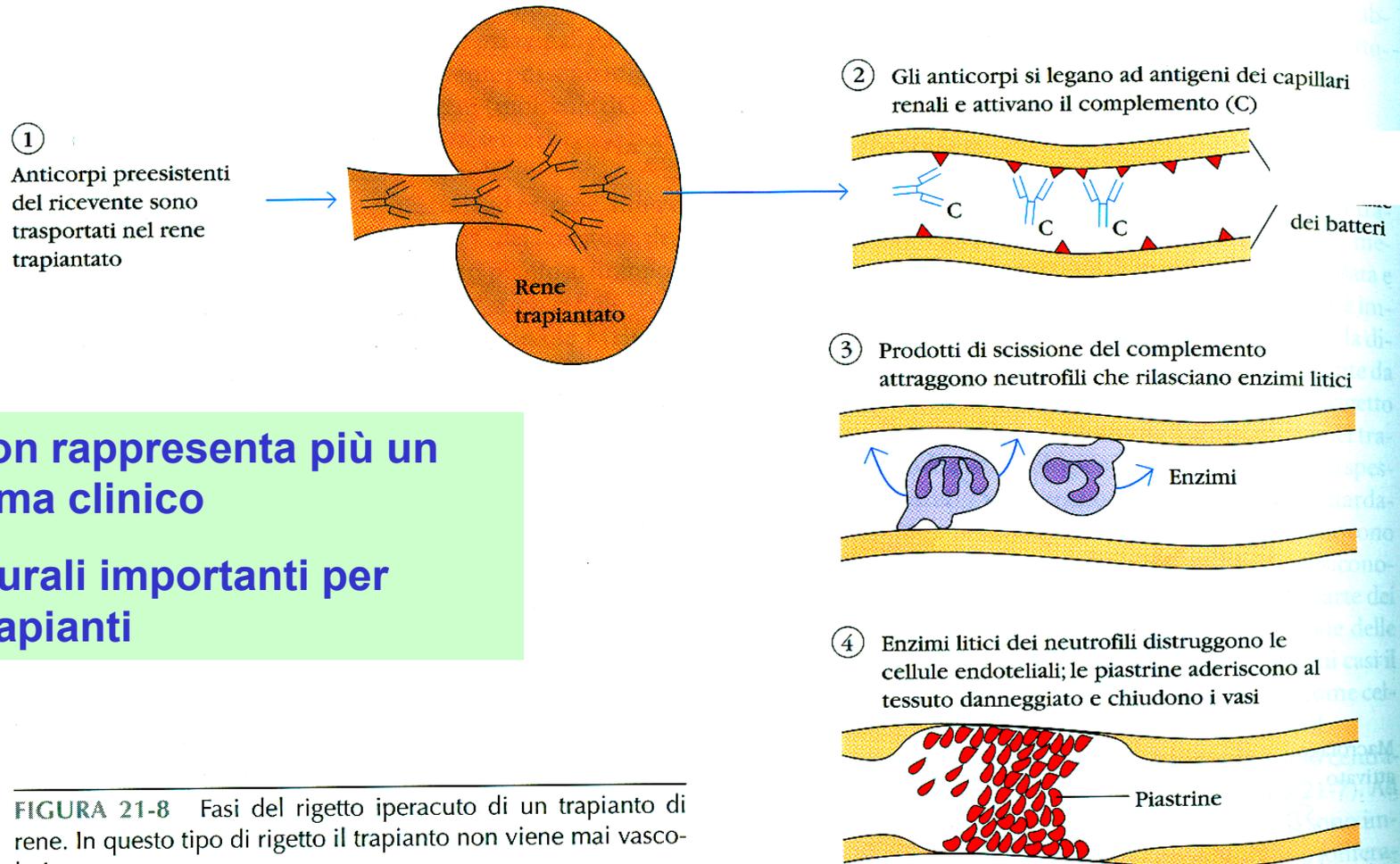
Il rigetto del trapianto è classificato sulla base delle caratteristiche istopatologiche o in base alla sua **cinetica** in **rigetto iperacuto, acuto e cronico.**

RIGETTO IPERACUTO

(ipersensibilità di II tipo)

ABO

HLA in POLITRASFUSI e POLIGRAVIDE
(rigetto accelerato)



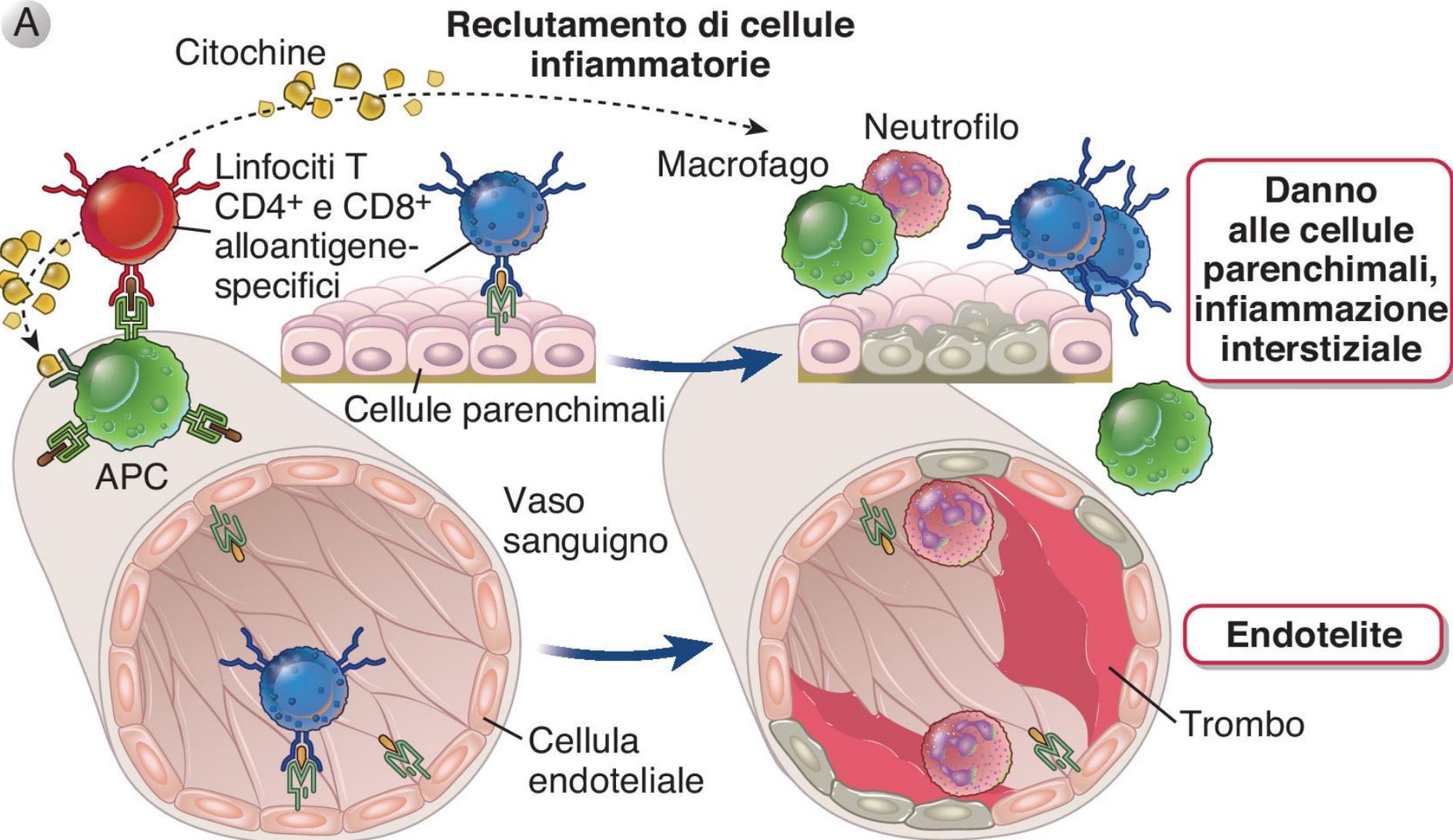
ABO non rappresenta più un problema clinico

Ab naturali importanti per xenotrapianti

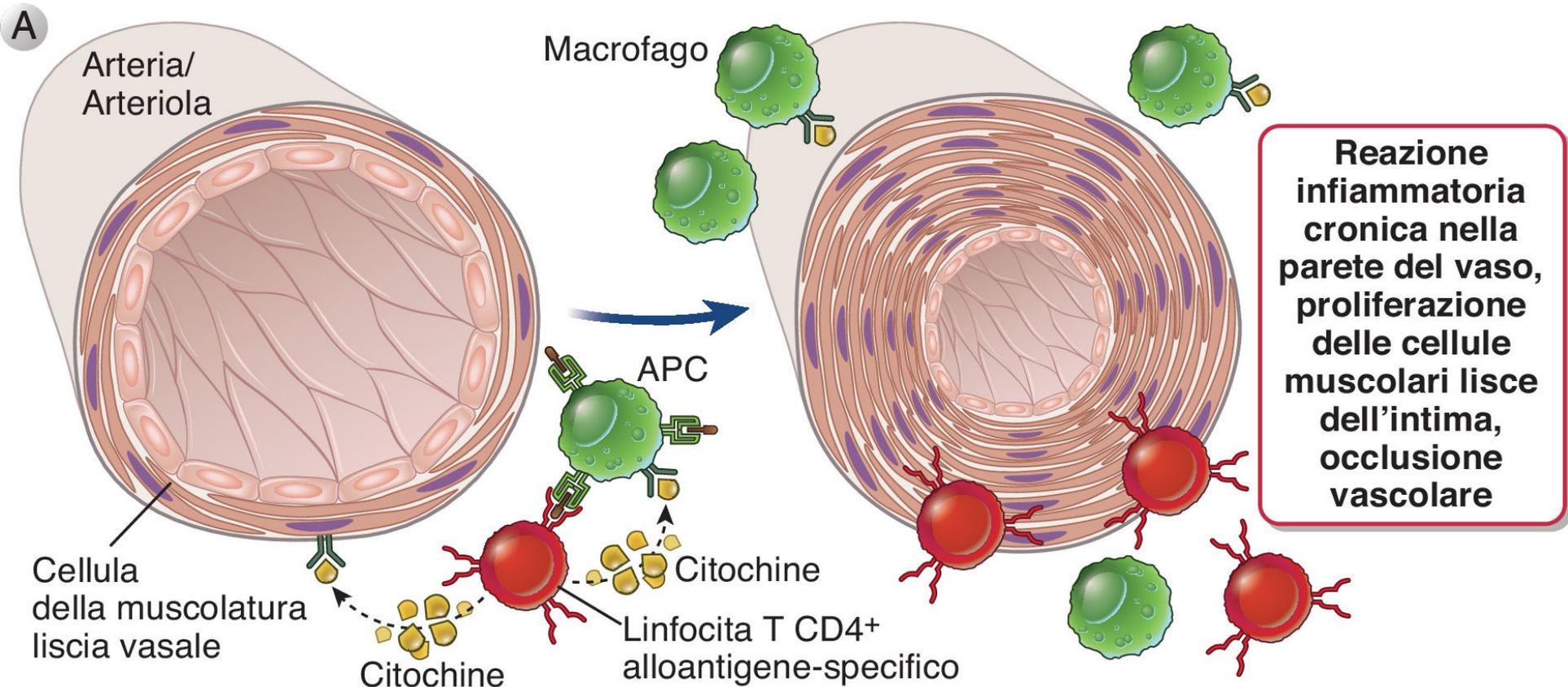
FIGURA 21-8 Fasi del rigetto iperacuto di un trapianto di rene. In questo tipo di rigetto il trapianto non viene mai vascolarizzato.

Rigetto acuto

Dopo 10 giorni



RIGETTO CRONICO

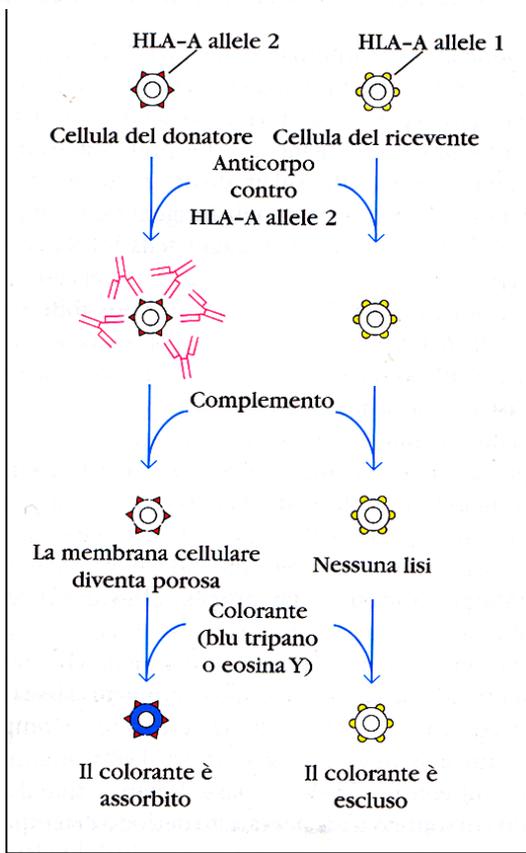


- Mesi o anni dopo il superamento del rigetto acuto
- Risposta umorale o cellulo-mediata di grado più basso (?)
- Patogenesi meno conosciuta (arteriosclerosi del trapianto)

Tipizzazione degli HLA per valutare il match/mismatch

(b) Anticorpi contro diversi antigeni HLA-A

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ricevente	●	○	○	○	○	○	●	○	○
Donatore 1	●	○	○	○	○	○	●	○	○
Donatore 2	○	●	●	○	○	○	○	○	○

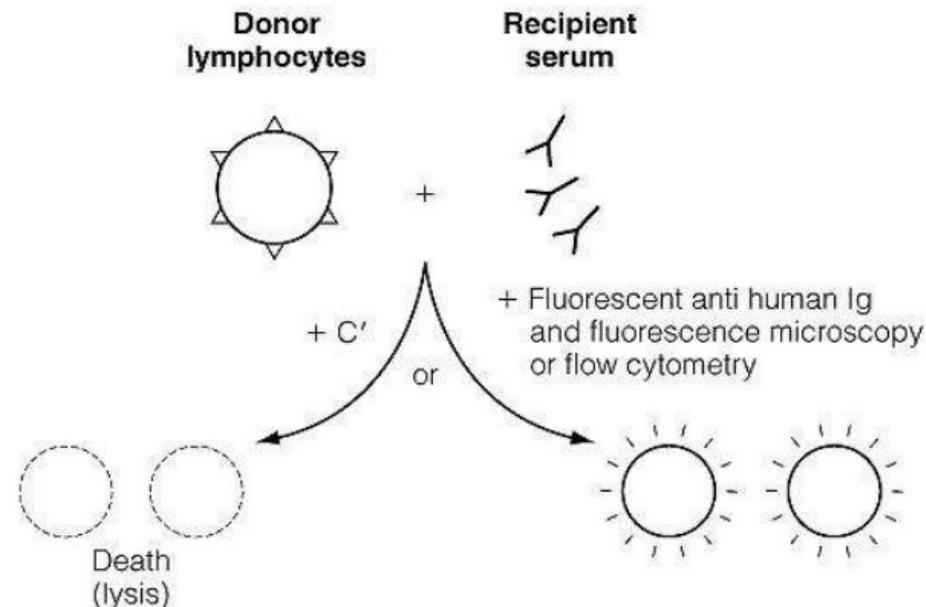


Tipizzazione mediante PCR usando primers che legano a sequenze non polimorfe al 5' e 3' degli esoni che codificano per le regioni polimorfe delle molecole MHC

Cross-matching:

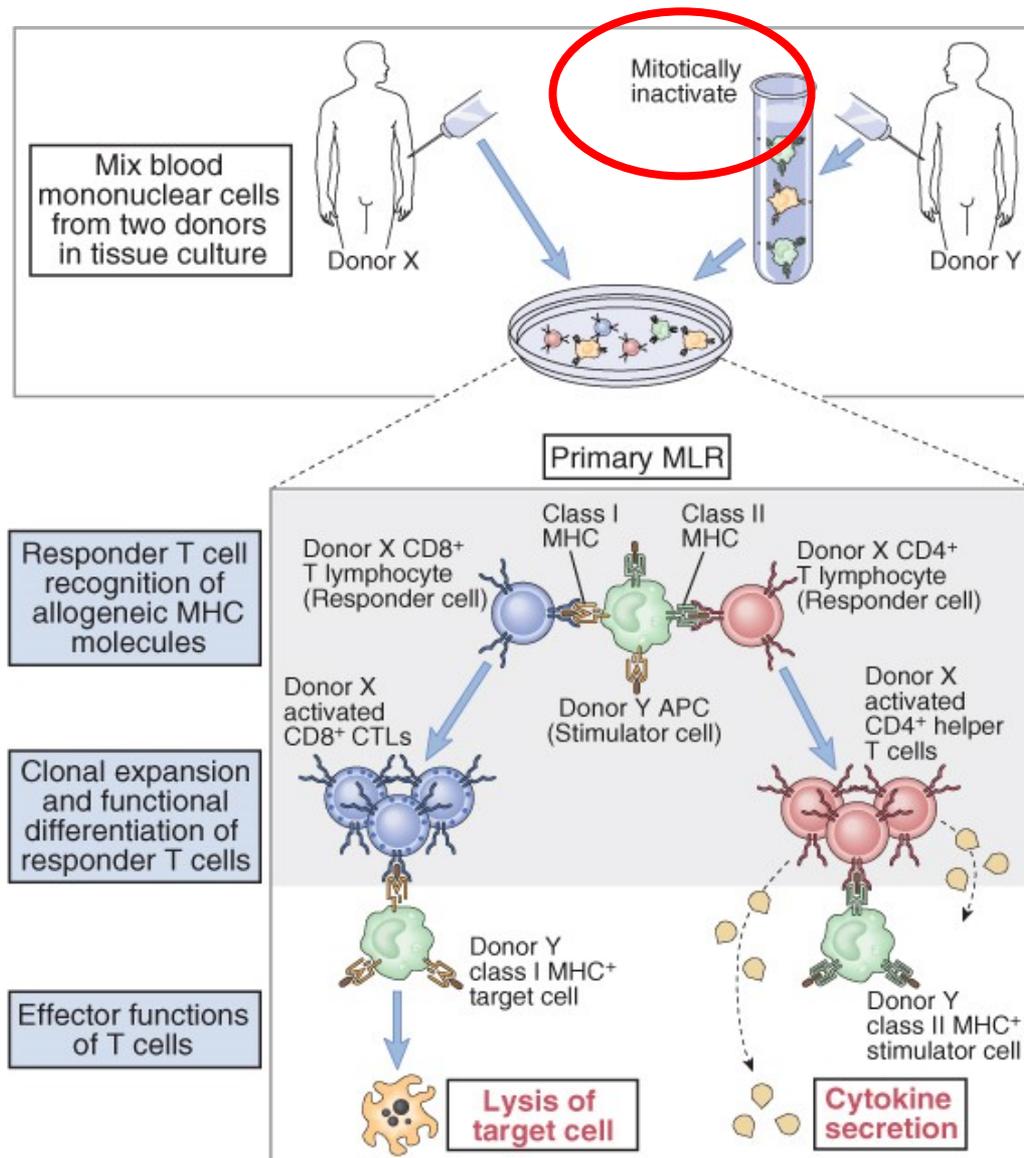
- serve per testare se nel sangue del ricevente ci sono Ab capaci di reagire contro cellule o un campione di tessuto del donatore

Cross-matching



**La risposta dei linfociti alloreattivi alle
molecole MHC estranee viene
studiata in vitro mediante la
reazione linfocitaria mista**

Tipizzazione del fenotipo HLA: reazione linfocitaria mista



Trapianto di midollo osseo (cellule staminali ematopoietiche)

- E' necessario nel caso di neoplasie del midollo osseo (leucemie) - Immunodeficienze
- Il trapianto di midollo osseo è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche pluripotenti attraverso un inoculo di cellule di midollo osseo raccolte per aspirazione.
- Il donatore viene trattato per alcuni giorni con citochine stimolanti la formazione di colonie (G-CSF e GM-CSF)

Trapianto di midollo osseo (cellule staminali ematopoietiche)

Tramite apparecchiature di leucaferesi vengono raccolte le cellule CD34+ del donatore e la componente plasmatica e cellulare non staminale reimmessa nel donatore stesso



Trapianto di midollo osseo (cellule staminali ematopoietiche)

I riceventi vengono trattati con radiazioni e chemioterapia per eliminare le cellule midollari residenti

Trapianto di midollo osseo (cellule staminali ematopoietiche)

- Il midollo osseo costituisce uno dei tessuti maggiormente immunogenici
- La semplice compatibilità degli alleli ai *loci* A, B, DR non è sufficiente

GVHD

Graft-versus-host disease

- Donatore e ricevente devono essere scelti per la condivisione di tutti i loci MHC polimorfi
- E' spesso necessario sopprimere il più possibile il SI del ricevente tramite radiazioni e chemioterapia

GVHD (graft versus host disease)

- Linfociti T immunocompetenti allogenici trapiantati insieme al midollo
- Gravi danni a carico della pelle e dell'intestino, insufficienza epatica
- GVHD cronica: atrofia e fibrosi di questi organi, obliterazione delle piccole vie aeree.
- Meccanismi effettori ancora non ben definiti: CD8 e NK presenti all'esame istologico

Si possono rimuovere T maturi dal trapianto.

GVHD (graft versus host disease)

- Il trapianto di midollo osseo è spesso accompagnato da immunodeficienza clinica
 - Incapacità di rigenerare repertorio linfocitario completo
 - Irradiazione e chemioterapia depleta cellule della memoria e plasmacellule

TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

• Inibitori della mitosi

- **AZATIOPRINA** (inibitore mitotico per ridurre proliferazione T in risposta agli alloantigeni del trapianto)
- **Ciclofosfamide** (agente alchilante che si inserisce nell'elica del DNA producendo rotture)
- **Micofenolato mofetile** (derivato dalla muffa penicillium e blocca la sintesi delle purine)
- **Metotrexate** (agisce come antagonista dell'acido folico bloccando la sintesi delle purine)

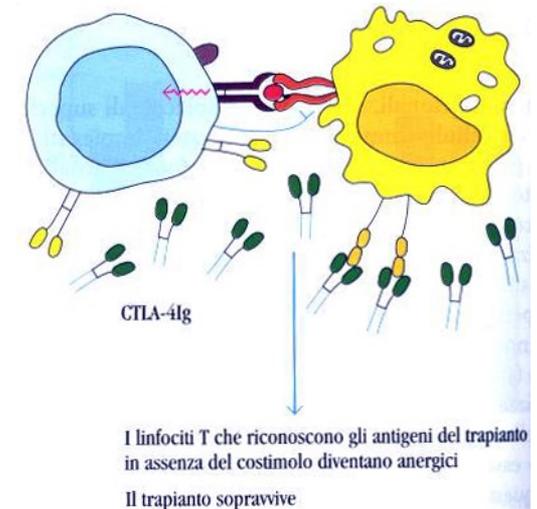
TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

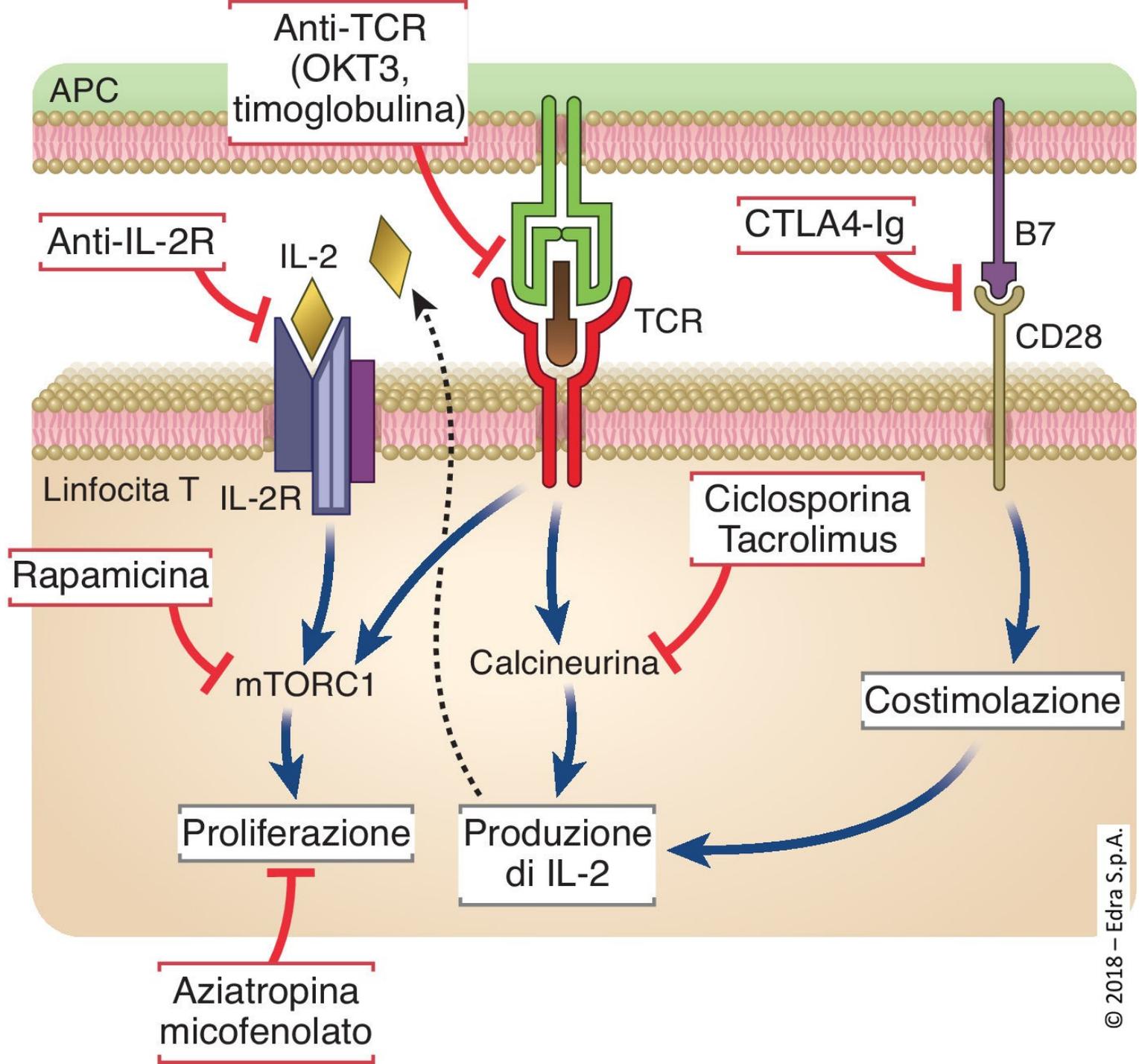
• Inibitori dell'attivazione delle cellule T

- **Corticosteroidi** (sopprimono l'infiammazione inibendo la produzione di citochine da parte dei macrofagi)
- **Ciclosporina A, FK506 (tacrolimus)**,
Bloccano l'attivazione dei linfociti T quiescenti inibendo la trascrizione dei geni di IL-2 e del suo recettore ad alta affinità
- **Rapamicina (sirolimus)**
 - Blocca la proliferazione e differenziazione dei T attivati inibendo la trasduzione del segnale dell'IL-2

TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

- mAbs contro molecole di superficie espresse da cellule immunitarie (meglio mAbs umani o chimerici)
 - Per eliminare popolazione cellulare dal ricevente
 - Bloccare segnali costimolatori
 - Ab anti CD3 eliminazione T (OKT3)
 - Ab anti CD25 blocca proliferazione T attivati
 - Ab anti CD20 elimina B maturi
 - Ab anti CD4
 - Ab anti ICAM-1/LFA-1
- mAbs anti citochine
 - TNF-alfa, IFN-gamma, IL-2
- CTLA-4-Ig
 - I domini costanti di IgG1 aumenta l'emivita della proteina di fusione





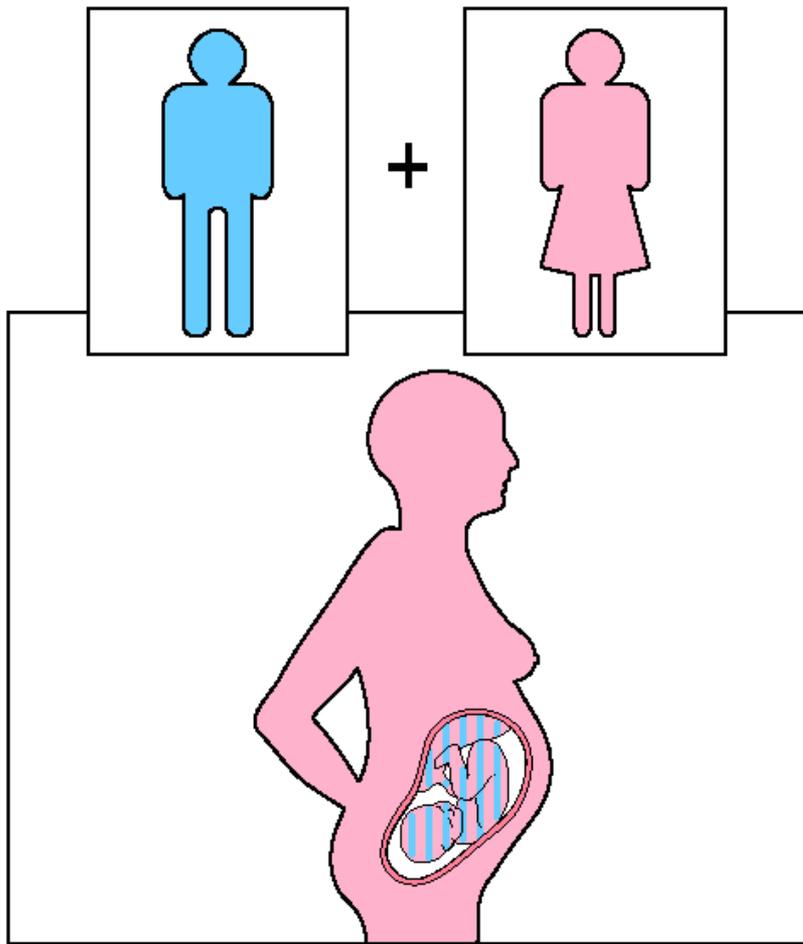


Fig. 13.30 Il feto è un allotrapianto che non viene rigettato. Il feto non è rigettato, benché abbia le molecole MHC di origine paterna. Anche se la madre ha più figli dallo stesso padre, non si osservano segni di rigetto immunitario.

HLA

NK

Citochine TH2

Treg

Elevati livelli di inibitori
per il complemento

Sito immunologicamente
privilegiato

